

Katarzyna Domańska-Czyż

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Oddział Intensywnej Opieki Hemato-Onkologicznej w Warszawie

Chłoniak z komórek płaszczu — współczesne możliwości lecznicze

Mantle cell lymphoma — novel therapeutic options

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Domańska-Czyż
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
Oddział Intensywnej Opieki
Hemato-Onkologicznej
Centrum Onkologii, Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, Warszawa
e-mail: kczyz@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Chłoniak z komórek płaszczu jest najgorzej rokującym rodzajem chłoniaka złośliwego. Chemioterapia standardowa jest nieskuteczna w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczu; 5-letnia mediana przeżycia wynosi 25%. Intensywne programy chemioterapii indukcyjnej zwiększają odsetek odpowiedzi, ale nieznany jest wpływ na przeżycie chorych. Chemioterapia indukcyjna w skojarzeniu z rituksimabem prawdopodobnie wydłuża czas do progresji i przeżycie całkowite.

Chemioterapia wysokodawkowana z przeszczepieniem autologicznym komórek krwiotwórczych w pierwszej linii leczenia wydłuża przeżycie wolne od choroby i najprawdopodobniej wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego. Chemioterapia wysokodawkowana oraz przeszczepienie komórek krwiotwórczych powinny stać się postępowaniem standardowym u młodych chorych. Wymaga to jednak potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych. Rola remisji molekularnej oraz leczenia podtrzymującego z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych wymaga także potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: chłoniak z komórek płaszczu, leczenie indukcyjne, wysokodawkowana chemioterapia z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, leczenie podtrzymujące, rituksimab

ABSTRACT

Mantle cell lymphoma is associated with the worst prognosis among malignant lymphomas. Standard chemotherapy is not effective and median survival of 5 years is about 25%. Intensified induction regimens lead to higher initial response rate, but the overall survival is unchanged.

Induction chemotherapy combined with rituximab may prolong time to progression and overall survival. High dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission is associated with the best disease free and overall survival reported to date. Among available treatment options high dose chemotherapy should be considered standard approach in young patients. However its definite role should be confirmed in randomized clinical trials. In addition the role of molecular remission and maintenance therapy with monoclonal antibodies should be established.

Key words: mantle cell lymphoma, induction chemotherapy, high-dose chemotherapy and stem cell transplantation, maintenance therapy, rituximab

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 1, nr 2, 96–108
Copyright © 2005 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Chłoniak z komórek płaszczu (MCL, *mantle cell lymphoma*) jest coraz częściej rozpoznawanym typem chłoniaka, który ze względu na swój niepożądany przebieg

staje się istotnym problemem klinicznym. W niniejszej pracy starano się przedstawić — na podstawie wybranych pozycji piśmiennictwa — poglądy na leczenie, uwzględniając wszystkie współcześnie dostępne metody: chemioterapię standardową, chemioterapię w wyso-

kich dawkach z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych autologicznym i allogenicznym, rolę efektu przeszczep przeciw chłoniakowi oraz miejsce i znaczenie przeciwciał monoklonalnych i nowych leków. Przedstawione zostanie także znaczenie współczesnych metod diagnostycznych — pomocnych nie tylko w diagnozie, ale w także w planowaniu i prognozowaniu przeżycia chorych.

Występowanie i obraz kliniczny

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6–10% wszystkich chłoniaków [1–8]. Jest to choroba dotycząca głównie mężczyzn — około 74–80% chorych [1–8], rozpoczynająca się w 6.–7. dekadzie życia [1–8]; chorują także młodszy chorzy, nie stwierdza się różnic w zachorowaniach w zależności od rasy. W chwili rozpoznania około 80% pacjentów prezentuje III–IV stopień zaawansowania według Ann Arbor [1–8]. Charakterystyczna jest obwodowa limfadenopatia występująca u około 90% pacjentów [2, 7, 8], zmiany o charakterze masywnym (*bulk*) — powyżej 5 cm u 69% chorych, powyżej 10 cm u 25% [8], splenomegalia u około 45–55% [2, 7, 8], hepatomegalia u 35% [2], zajęcie okolic pozawęzłowych — jednej u około 81% [8], więcej niż jednej u około 51% [8], obecność komórek chłoniaka we krwi u 20–50% [2, 7, 8] i szpiku kostnym u około 60–90% chorych [7, 8], nacieki w przewodzie pokarmowym (*polyposis lymphomatosa*), objawy systemowe u około 28–50% chorych [1–5]. Należy także pamiętać o możliwości zajęcia ośrodkowego układu nerwowego — najczęściej stwierdza się komórki chłoniaka w płynie mózgowo-rdzeniowym — bezobjawowe lub manifestujące się jako bardzo różne zespoły neurologiczne — porażenia nerwów czaszkowych, objawy oponowe, mózdkowe, zaburzenia widzenia, śpiączka [9].

Histologia, cytologia i immunofenotyp

Jako jednostka chorobowa MCL został wyróżniony w klasyfikacji REAL (*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*, 1994) oraz w klasyfikacji chłoniaków WHO (*World Health Organization*, 1999). W poprzednich klasyfikacjach był określany jako chłoniak centrocytarny (Klasyfikacja Kilońska), natomiast w klasyfikacji *Working Formulation* (WF) nie był wyróżniony.

Rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka najczęściej wymaga połączenia metod histologicznych, immunohistochemicznych, określenia fenotypu komórki za pomocą cytometrii przepływowej oraz badań genetycznych.

Według danych z literatury badanie immunohistochemiczne zwiększa o 10% możliwość postawienia prawidłowego rozpoznania.

W klasyfikacji WHO w zależności od histologicznej złożowości cytologicznie wyróżnia się postać zwykłą, ulegającą transformacji, o pośredniej złożowości, i postać blastyczną, oraz opisywaną, a nieuwzględnioną w klasyfikacji WHO postać pleomorficzną [8].

Immunofenotyp MCL wykazuje cechy limfocytów B — silną ekspresję powierzchniowych immunoglobulin typu M lub M+D (częściej lambda niż kappa) — oraz obecność charakterystycznych dla limfocytów B dodatknych odczynów CD19, CD20, CD22. Komórki MCL charakteryzują się także właściwą dla limfocytów T ekspresją CD5 (w literaturze opisywane są także przypadki CD5-ujemne) oraz ekspresją CD43 [8]. Odczyn z CD 10 są ujemne — pozwala to na różnicowanie z chłoniakiem grudkowym (FL), podobnie ujemny odczyn z CD 23 — pozwala na różnicowanie z chłoniakiem limfocytarnym/przewlekłą białaczką limfocytarną [1, 7, 8]. W przypadku postaci blastycznej mogą występować trudności w różnicowaniu z chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*) [8].

Cytogenetyka i biologia molekularna

W badaniach cytogenetycznych MCL wykazuje rearanżację łańcuchów ciężkich i lekkich immunoglobulin, częściej lambda niż kappa [1, 7, 8]. Charakterystyczna anomalia chromosomalna to translokacja t(11;14)(q13;q32) i rearanżacja *bcl-1* związana z nadekspresją genu gruczolaka przytarczyc *BCL-1* (*B-cell lymphoma gene 1* / [*PRAD-1*] *parathyroid adenoma gene 1*) kodującego cyklinę D1 (białko regulatorowe cyklu komórkowego odpowiedzialne za przejście komórki z fazy G1 do fazy S, dzięki aktywacji kinaz cyklozależnych).

Identyfikacja *bcl-1* pozwala często na różnicowanie z innymi chłoniakami, zwłaszcza chłoniakiem strefy brzeżnej, choć wykrywana jest także w rzadkich przypadkach chłoniaka limfocytarnego/przewlekłej białaczce limfocytarnej i w nielicznych przypadkach szpiczaka mnogiego [1, 2, 6–8].

Czynniki rokownicze

Rokowanie chorych na chłoniaka z komórek płaszczka jest złe. Dla wszystkich stopni zaawansowania i postaci histologicznych średnie przeżycie 5-letnie wynosi około 27% [8].

Najważniejsze kliniczne czynniki związane ze złym rokowaniem wpływające na czas do progresji (TTP, *time to progression*) oraz całkowite przeżycie (OS, *overall survival*), określone na podstawie analiz wieloczynniko-

wych, to stan ogólny skali wydolności (*PS, performance score*) ($PS > 2$), podeszły wiek (> 70 lat), splenomegalia, anemia (stężenie hemoglobiny < 12 g/dl), obecność krążących komórek chłoniaka we krwi obwodowej. Inne czynniki uznawane za istotne to zajęcie szpiku, przewodu pokarmowego, wysokie stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie β_2 -mikroglobuliny, hipalbuminemia, liczne lokalizacje pozawęzłowe, stopień zaawansowania według Ann Arbor III–IV. Wartość Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego (IPI, *International Prognostic Index*) uwzględniająca wiek, stan ogólny, stopień zaawansowania według Ann Arbor, liczbę lokalizacji pozawęzłowych oraz stężenie LDH jest różnie interpretowana. W części prac wskazuje na korelację między jego wysoką wartością i opornością na chemioterapię [1, 7].

Za najważniejszy czynnik biologiczny wpływający na rokowanie chorych z MCL uznaje się wartość indeksu proliferacyjnego ocenianego według liczby mitoz — indeks mitotyczny (MI, *mitotic index*) $> 2,5$ wyraźnie korelował z czasem przeżycia — mediana OS wyniosła 24 miesiące vs. 50 miesięcy przy $MI < 2,5$ [1, 7, 8].

Mutacje w genach p53 i p16 (bezpośrednio związane z proliferacją komórek) pogarszają przebieg kliniczny MCL.

Leczenie indukcyjne

Jako leczenie pierwszej linii w MCL stosuje się programy oparte na podawaniu antracyklin — CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon) lub programy równoważne. Jednak wyniki są niezadowalające. W opracowaniu z *Nebraska Lymphoma Study Group* badano, czy rzeczywiście programy z antracyklinami wpływają na przeżycia całkowite (OS) i wolne od niepomyślnych zdarzeń (FFS, *failure free survival*). Spośród 68 pacjentów 76% otrzymało program chemioterapii zawierający antracykliny. Dla całej grupy mediana OS osiągnęła 38 miesięcy, a FFS — 12 miesięcy. Nie stwierdzono, aby podanie antracyklin wydłużyło OS [10]. Podobne były wyniki analizy *British National Lymphoma Investigation Group* (BNLI). W grupie 65 chorych podanie schematów opartych na antracyklinach nie poprawiło OS. Zarówno mediana OS, jak i czasu wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) były takie same dla grup chorych leczonych według programów z antracyklinami i bez antracyklin — odpowiednio 57 miesięcy i 24 miesiące [11]. Argatoff i wsp. przedstawili wyniki obserwacji 80 chorych zdiagnozowanych w ciągu 7 lat, leczonych w zależności od stopnia zaawansowania albo za pomocą chemioterapii zawierającej antracykliny — w przypadku bardziej agresywnego przebiegu, albo chemioterapii jednolekowej w przypadku powolnego przebiegu, a w pojedynczych przypadkach w I–II stopniu

zaawansowania stosowano radioterapię jako metodę samodzielną lub skojarzoną z chemioterapią. Grupa młodszych chorych poniżej 60 roku życia otrzymała chemioterapię BP-VACOP (bleomycyna, cisplatyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon) i radioterapię w okolicy pierwotnie zajętej (IF-RT, *involved field radiotherapy*). Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w przeżyciu w zależności od sposobu leczenia — mediana OS wynosiła 43 miesiące. Obecność wysokiego wskaźnika mitotycznego, zajęcie krwi obwodowej i wariant blastyczny wiązały się z gorszym rokowaniem [12].

W retrospektywnej analizie *European Organization for the Reserch Treatment of Cancer* (EORTC) porównano przeżycia całkowite chorych na MCL z przeżyciem chorych na chłoniaki o niskim (LG, *low-grade*) i pośrednim/wysokim (IGHG, *intermediate-/high grade*) stopniu złośliwości według klasyfikacji *Working Formulation*. Przed wyodrębnieniem w klasyfikacji histologicznej REAL, MCL jako oddzielny typ chłoniaka zaliczano do jednej z tych dwóch grup. Okazało się, że w porównaniu z grupą IGHG OS i odsetek odpowiedzi RR (*response rate*) są podobne, natomiast u pacjentów z MCL krótszy jest czas trwania odpowiedzi i PFS. W porównaniu z grupą LG RR długość czasu odpowiedzi i PFS są podobne, ale OS był około 2 razy krótszy. W obu grupach pacjenci z MCL byli leczeni tak samo jak pozostali — w grupie IGHG był to program CHVmP-VB (cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd, prednizon, winkrystyna i bleomycyna) lub ProMACE-MOPP (doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, mechlorektamina, winkrystyna, procarbazona, prednizon), a w grupie LG — COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) z randomizacją do leczenia podtrzymującego interferonem α -2a lub obserwacji. Dłuższy OS stwierdzano po leczeniu CHVmP-VB, ale zastosowanie żadnego programu nie wiązało się z dłuższym PFS [13]. W innym badaniu retrospektywnym wykazano, że zastosowanie programów zawierających doksorubicynę wpływa na RR, FFS i OS u chorych z MWR niskim lub niskim/pośrednim, natomiast w grupie z MWR pośrednim/wysokim i wysokim nie poprawia wyników leczenia [14].

W randomizowanym badaniu *German Low-Grade Lymphoma Study Group* (GLSG) porównano wyniki leczenia indukcyjnego chorych z MCL (45 osób) i chłoniakami grudkowymi (FL) schematem COP i PmM (predniustyna z mitoksantronem). Chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, albo ponownie randomizowano do ramienia z leczeniem podtrzymującym interferonem alfa (INF- α), albo poddano obserwacji. Dla MCL całkowita liczba odpowiedzi (OR, *overall response*) wyniosła 69% i była niższa niż w grupie chłoniaków grudkowych (88%). Krótszy był także czas wolny od zdarzeń (EFS, *event free survival*) — 8 miesięcy vs. 24 miesiące oraz OS 28 miesięcy vs. 77 miesięcy. Istotnym czynnikiem

wpływającym na całkowite przeżycie w obu grupach była mniejsza niż 2 liczba przetrwałych zmian — w przypadku MCL wiązała się z 5-letnim przeżyciem 60% pacjentów, a w grupie FCL 75% chorych [15]. Majlis i wsp. wykazali, że odpowiedź na programy zawierające doksorubicynę ściśle koreluje z typem histologicznym. Procent uzyskanych całkowitych remisji (CR, *complete remission*) i 3-letnie OS wyniosły odpowiednio 73% i 100% w przypadkach z zachowaną strukturą płaszczka, dla typu guzkowego 25% i 50%, a dla rozlanego tylko 19% i 50% [16].

W retrospektywnej analizie z *British Columbia Cancer Agency* wykazano, że zastosowanie radioterapii poprawia wyniki leczenia. Okazało się, że chorzy z ograniczoną postacią MCL — w I–II stopniu zaawansowania według Ann Arbor — odnoszą wyraźną korzyść z radioterapii — zarówno jako metody samodzielnej, jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Zastosowanie radioterapii korelowało z wydłużeniem 5-letniego PFS — 68% vs. 11% ($p = 0,002$). Wykazano również tendencję do wydłużenia OS 71% vs. 25% ($p = 0,13$) [17]. Także retrospektywna analiza przeżyć chorych leczonych w Centrum Onkologii w Warszawie wskazuje na znamieny statystycznie wpływ zastosowania radioterapii w leczeniu indukcyjnym na OS ($p = 0,002$) [18].

Obiecującym lekiem w terapii MCL jest fludarabina. W randomizowanym wieloośrodkowym badaniu porównano aktywność fludarabiny w monoterapii (FLU) i w skojarzeniu z idarubicyną (FLU-ID) w leczeniu indukcyjnym chorych na chłoniaki indolentne i z komórek płaszczka (29 pacjentów). W każdym ramieniu badania chorzy otrzymali 6 kursów chemioterapii. W obu ramionach wyniki były zbliżone — RR dla FLU wyniósł 64% (CR 27%), a dla FLU-ID 61% (CR 28%). Liczba nawrotów była większa w grupie fludarabiny 33% vs. 17% [19]. Foran i wsp. przedstawili wyniki leczenia chorych z MCL ($n = 17$) w ramach wieloośrodkowego, badania II fazy dla chłoniaków indolentnych. Fludarabinę podano w monoterapii. Liczba kursów była uzależniona od maksymalnej odpowiedzi oraz 2 kursy jako konsolidacja. Odsetek odpowiedzi wyniósł 41% (29% CR i 12% PR). W porównaniu z chorymi na inne chłoniaki odpowiedź była znacznie gorsza, a czas do progresji niemal 2 razy krótszy u chorych na MCL niż w grupie chorych na chłoniaka limfoplazmocytoidalnego i makroglobulinemię Waldenströma [20].

Inne badane połączenie to cyklofosfamid z fludarabiną (FC). W analizie z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* oceniono 30 chorych — 30% wcześniej nieleczonych, 20% otrzymało jeden, a 47% dwa lub więcej rodzaje chemioterapii. Podano 1–5 (średnio 3) kursów leczenia. Odsetek odpowiedzi wyniósł 63% (30% CR). Mediany OS i FFS wyniosły odpowiednio 17,5 miesiąca i 4,8 miesiąca. Najlepsze wyniki uzyskano w grupie chorych wcześniej nieleczonych CR 70%, RR 100%, mediana FFS 28,1 miesiąca, a OS 42,3 miesiąca [21].

Innym analogiem purynowym stosowanym w leczeniu MCL jest kladribina.

W monoterapii uzyskuje się około 50% odpowiedzi [22, 23].

Rituksimab w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka

Przeciwciało monoklonalne anty-CD20 rituksimab, którego skuteczność w leczeniu chłoniaków grudekowych potwierdzono w kontrolowanych badaniach klinicznych, było przedmiotem intensywnych badań w terapii MCL — zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią.

W chronologicznie pierwszym dużym europejskim, wieloośrodkowym prospektywnym badaniu fazy II, którego wyniki opublikowano w 1998 roku, badano aktywność rituksimabu w leczeniu chorych na chłoniaki z komórek płaszczka, limfocytarne oraz immunocytarne. Do badania włączono zarówno chorych wcześniej nieleczonych (MCL1, $n = 34$), jak i leczonych (MCL2, $n = 40$). Chorzy otrzymali rituksimab (4 podania co tydzień 375 mg/m²). Wyniki były bardzo zachęcające. W obu grupach chorych odpowiedzi wyniosły 38% (w każdej grupie 5 pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą [CR, *complete response*]), mediana czasu odpowiedzi — 1,2 roku [24]. Dane z tego badania poddano analizie retrospektywnej, łącznie z danymi z francuskiego ośrodka, w celu określenia czynników, które wpływają na odpowiedź i czas jej trwania. W grupie 87 pacjentów (MCL1 — 37 chorych, MCL2 — 50 osób) uzyskano całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) 34%, rozkład odpowiedzi był podobny w obu grupach zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych. Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na obniżenie odsetka odpowiedzi w analizie wieloczynnikowej było podwyższone stężenie LDH oraz wcześniejsza terapia lekami alkilującymi [25].

Najbardziej istotne są jednak wyniki dwóch badań *German Low-Grade Lymphoma Study Group* (GLSG). Pierwsze badanie, którego ostateczne wyniki opublikowano w tym roku, dotyczyło leczenia chorych na nawrotowe i oporne na leczenie chłoniaki grudekowe (FL) i z komórek płaszczka (MCL).

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu II fazy porównano skuteczność schematu FCM (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron) z programem R-FCM (FCM z rituksimabem). Do badania włączono 147 chorych — w tym 48 z MCL. Chorzy otrzymali 4 kursy FCM lub R-FCM. Chorzy z PR lub CR po leczeniu byli ponownie randomizowani — obserwacja vs. leczenie podtrzymujące — dwa 4-tygodniowe kursy rituksimabu podane po 3 i 9 miesiącach od zakończenia leczenia. U 48 chorych z MCL uzyskano w ramieniu

R-FCM 58% ORR (29% CR), a ramieniu FCM odpowiednio 46% ORR (0% CR). W grupie R-FCM nie osiągnięto mediany OS. Mediana OS w ramieniu FCM wynosiła 11 miesięcy, a mediana PFS wyniosła odpowiednio 8 vs. 4 miesiące. Istotne jest także, że powikłania w obu ramionach występowały z podobną częstością — z wyjątkiem limfocytopenii częściej stwierdzanej w ramieniu z R-FCM ($p = 0,006$), ale bez wzrostu liczby poważnych powikłań infekcyjnych. Najistotniejsze wydaje się wykazanie w ramieniu R-FCM statystycznie znaczącego wydłużenia OS ($p = 0,0042$) [26].

Drugie badanie GSG to prospektywne, randomizowane badanie II fazy porównujące leczenie MCL pierwszej linii CHOP vs. R-CHOP. Badanie objęło 122 pacjentów w III/IV stopniu zaawansowania. Wykazano przewagę programu R-CHOP — CR 34% vs. 7%, CR + PR 94% vs. 75%. W ramieniu z rituksimabem czas do wstąpienia niepowodzenia leczenia był dłuższy (TTF, *time to treatment failure*) 21 vs. 14 miesięcy ($p = 0,0131$). Nie wykazano natomiast różnicy w czasie wolnym od progresji. Nie podano również mediany czasu OS. Ważne jest także to, że mimo częściej występujących granulocytopenii w 3. i 4. stopniu według WHO, w ramieniu R-CHOP nie obserwowano większej liczby poważnych infekcji [27].

Badacze z ośrodka MD Anderson postanowili sprawdzić hipotezę, czy dołączenie rituksimabu do aktywnego w leczeniu MCL schematu hyperCVAD/HDMTX/HDARA-C (frakcjonowany CTX, ADM, wysokie dawki arabinozydu cytozyny i metotreksatu) będzie porównywalne z wynikami leczenia chorych po megachemioterapii i autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych. U 92% z 59 pacjentów po 6 kursach R-hyperCVAD (mediana obserwacji 14 miesięcy) osiągnięto CR. Dwuletnie FFS i OS wyniosły odpowiednio 72% i 90%. W grupie chorych poniżej 66 roku życia 2-letnie FFS są porównywalne jak w historycznej grupie kontrolnej podanej procedurze przeszczepowej, natomiast w grupie powyżej 66 roku życia nie wykazano wyższości programu R-HyperCVAD nad ASCT, choć wystąpiła tendencja w kierunku poprawy wyników przeżyć. Niestety nie potwierdzono wyników tego badania w innych ośrodkach, jak również nie było to badanie randomizowane [28].

Nieco zaskakujące były wyniki pracy Howarda i wsp. — zastosowali oni w leczeniu indukcyjnym u 40 chorych z MCL 6 cykli R-CHOP. Hipoteza badawcza zakładała, że podanie rituksimabu zwiększy procent remisji molekularnych i bezpośrednio wpłynie na długość czasu wolnego od progresji. U 48% pacjentów uzyskano CR, u kolejnych 48% częściową odpowiedź (PR, *partial response*). Mediana PFS wyniosła 16,6 miesiąca — nawrót dotyczył 28 chorych. Niestety czas do progresji był podobny zarówno u chorych, którzy uzyskali molekularną remisję w szpiku lub krwi, jak i u pacjentów, którzy mieli chorobę wykrywalną za pomocą PCR (*polymerase chain reaction*) — 16,5 vs. 18,8 miesięcy ($p = 0,51$) [29].

Wyniki powyżej przytoczonych badań jednoznacznie wskazują, że dodanie rituksimabu do chemioterapii zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i w terapii postaci nawrotowych i opornych MCL wykazuje wyższą skuteczność — wyższy odsetek OR w tym także CR, a także trend do wydłużenia OS w leczeniu indukcyjnym [27], a statystycznie znaczące wydłużenie OS w leczeniu skojarzonym z fludarabiną w nawrocie choroby [26]. W obecnie trwających badaniach klinicznych wszyscy chorzy w leczeniu indukcyjnym niezależnie od typu chemioterapii otrzymują rituksimab. Obecnie trwa rekrutacja do randomizowanego badania III fazy *The European MCL Network* porównującego skuteczność standardowego leczenia programem R-CHOP z eksperymentalnym R-FC. Schemat FC został wybrany ze względu na udowodnioną we wcześniejszych badaniach aktywność oraz mniejszą kardiotoxyczność. Badanie zostało zaprojektowane dla chorych w starszym wieku, u których podanie chemioterapii w wysokich dawkach z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych nie jest możliwe. Przedmiotem badania będzie także wartość leczenia podtrzymującego — rituksimab vs. pegylowana forma INF- α u chorych, którzy uzyskali CR/PR po leczeniu indukcyjnym.

Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych w chłoniaku z komórek płaszczka

Poprawy wyników poszukuje się w zastosowaniu chemioterapii w wysokich dawkach z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (ASCT, *autologous stem cell transplantation*). Poszukuje się także czynników predykcyjnych, które pozwolą zidentyfikować chorych z MCL, którzy odniosą największą korzyść z takiego leczenia.

Jednym z pierwszych doniesień dotyczących zastosowania ASCT u chorych z MCL była praca Stewarta i wsp., w której porównano dwie grupy chorych — 14 osób po leczeniu indukcyjną chemioterapią zawierającą antracykliny, z 9 pacjentami z nawrotem choroby, u których wykonano ASCT. Pięcioletnie OS i FFS chorych po chemioterapii indukcyjnej wyniosły 23% i 8%, a 2-letnie OS i FFS po ASCT 34% [30]. Haas i wsp. przedstawili wyniki leczenia chorych z zaawansowanymi postaciami MCL — 13 chorych (9 w CR1 lub PR1, 4 w CR2). Po mobilizacji (wysokie dawki mitoksantronu i arabinozydu cytozyny) w ramach kondycjonowania zastosowano CTX i napromienianie całego ciała (TBI, *total body irradiation*). U 10 chorych nie doszło do nawrotu, w tym u wszystkich przeszczepionych w CR1 (mediana czasu obserwacji 18 miesięcy) [31].

W analizie retrospektywnej z *Dana Farber Cancer Institute* danych 28 chorych po ASCT (20 wcześniej leczo-

nych wieloma programami chemioterapii, pozostali w CR/PR po CHOP) po chemioterapii kondycjonującej w składzie cyklofosfamid i TBI 4-letni czas wolny od choroby (DFS, *disease free survival*) i OS wyniosły odpowiednio 31% i 62%. Autorzy wiązali przyczyny tak złych wyników z tym, że w chwili przeszczepu tylko 16% chorych było w całkowitej remisji, a u 57% stwierdzano zajęcie szpiku kostnego [32].

Ketterer i wsp. przedstawili wyniki ASCT u 16 chorych — 6 było leczonych w ramach konsolidacji po chemioterapii pierwszego rzutu, 10 w nawrocie podatnym na chemioterapię. Dwunastu otrzymało w ramach kondycjonowania TBI. Mediana czasu obserwacji wyniosła 22 miesiące — oczekiwane 3-letnie OS i EFS wyniosły 24%. Nie wskazano żadnych czynników korelujących z lepszym przeżyciem, a wyniki nie były zachęcające [33].

Milpied i wsp. wykazali, że zastosowanie TBI w kondycjonowaniu koreluje z lepszymi wynikami. Po TBI 4-letnie OS i DFS wyniosły odpowiednio 89% i 71%, po samej chemioterapii 60% i 0% ($p = 0,07$ dla OS i $p < 0,0001$ dla DFS) [34].

W 2001 roku opublikowano wyniki jedyne dotąd prospektywnego badania randomizowanego *European MCL Intergroup* dotyczącego oceny wartości ASCT w leczeniu pierwszej linii. W badaniu porównano 2 ramiona. W pierwszym chorzy po leczeniu indukcyjnym CHOP-like (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon, etopozyd), uzyskaniu CR lub PR i mobilizacji komórek krwiotwórczych (Dexa-BEAM, deksametazon, BCNU, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan) otrzymali chemioterapię kondycjonującą TBI z CTX i ASCT. W drugim ramieniu po chemioterapii indukcyjnej CHOP-like i uzyskaniu PR/CR podano jeszcze dwa kursy chemioterapii CHOP-like jako konsolidacja, a następnie włączono leczenie podtrzymujące INF- α bezterminowo — aż do wystąpienia progresji lub istotnej toksyczności. Ostatecznie oceniono 107 chorych. W okresie 4-letniej obserwacji w ramieniu ASCT stwierdzono tylko 17% nawrotów, a ramieniu z INF- α 53% ($p = 0,0107$). Redukcja ryzyka nawrotu wyniosła 63% na korzyść ramienia z ASCT. Nie podano wyników analizy wpływu typu leczenia na OS, ale badanie to wykazuje, że przeszczepienie komórek krwiotwórczych zmniejsza wyraźnie ryzyko nawrotu [35].

Mniej obiecujące okazały się wyniki *French GOELAMS Group*. Nie wykazano poprawy rokowania u chorych z wariantem blastycznym MCL po ASCT. Mediana OS chorych z wariantem blastycznym wyniosła 14,5 miesiąca, a zwykłym — 53 miesiące. W analizie jednoczynnikowej wpływ na OS miały: wiek, zajęcie okolic pozawęzłowych, obecność krążących komórek chłoniaka i wartość IPI. W analizie wieloczynnikowej tylko IPI był czynnikiem wpływającym na OS — pacjenci z IPI równym lub większym niż 2 osiągnęli medianę OS 8 miesięcy w porównaniu z chorymi z IPI < 2 — 36 miesięcy [36].

Badacze z MD Anderson zaproponowali jako leczenie pierwszej linii intensywną chemioterapię składającą się z hyperCVAD/HDMTX/HDARA-c i przeszczepienie komórek macierzystych (SCT, *stem cell transplantation*). Do badania włączono 45 chorych — u 25 było to pierwsze leczenie. Po 4 kursach ORR wyniósł 93,5% (38% CR i 55,5% PR). Przeszczepienie komórek macierzystych wykonano u 35 chorych (u 8 allogeniczne przeszczepienie) — wszyscy uzyskali CR po chemioterapii indukcyjnej. Najlepsze wyniki uzyskali chorzy wcześniej nieleczeni — 3-letnie OS i EFS 92% i 72%, a poprzednio leczeni odpowiednio 72% i 25%. W kontrolnej grupie historycznej leczonej za pomocą chemioterapii standardowej 3-letnie OS i EFS wyniosły 56% i 28%. Porównanie przeżyć w grupie historycznej z wynikami uzyskanymi w grupie chorych, u których wykonano przeszczepienie w ramach leczenia pierwszej linii wykazało statystycznie znaczącą przewagę SCT ($p = 0,0001$ dla OS i $p = 0,05$ dla EFS). Jednak było to badanie jednoośrodkowe, a porównanie wyników SCT z leczeniem standardowym dotyczyło grupy historycznej [37].

W kolejnej analizie z tego ośrodka z 2003 roku przedstawiono wyniki leczenia 33 chorych programem hyperCVAD i ASCT. Pięcioletnie OS i DFS wyniosły 77% i 43% — mediana czasu obserwacji 49 miesięcy (13,5–77 miesięcy). Jako najistotniejszy czynnik wpływający na przeżycie wskazano stężenie β_2 -mikroglobuliny — stężenie < 3 mg/dl wiązało się z 5-letnim OS u 100% chorych, w porównaniu z 22% przy wyższym stężeniu β_2 -mikroglobuliny [38].

Inny wariant intensyfikacji leczenia przed ASCT zaproponowali autorzy francuscy. Hipoteza badawcza zakładała, że najlepsze rokowanie mają chorzy w CR1 przed ASCT. Ponieważ wiadomo, że CHOP jest mało aktywnym schematem w leczeniu MCL, zbadano wpływ leczenia sekwencyjnego CHOP/DHAP. W badaniu uczestniczyło 28 chorych. Po 4 kursach CHOP tylko 2 pacjentów uzyskało CR — otrzymali oni w ramach kondycjonowania przed ASCT TBI z cyklofosfamidem i etopozydem. Pozostałym 25 chorym podano DHAP. Stwierdzono wyraźny wzrost odsetka odpowiedzi RR — 92% (21 CR, 2 PR). Wszyscy chorzy otrzymali następnie TBI, Ara-c i melfalan (TAM 8) oraz ASCT. Mediana obserwacji wyniosła 47 miesięcy — zanotowano 7 nawrotów [39]. Taki sam schemat indukcji remisji u pacjentów z zaawansowaną chorobą (III/IV stopień zaawansowania, zajęcie szpiku, krwi, wysokie LDH) dodatkowo wzbogacony o rituksimab zastosowała w badaniu pilotowym francuska grupa GELA. U 56 chorych zastosowano leczenie sekwencyjne $2 \times$ CHOP/ $1 \times$ R-CHOP/ $3 \times$ R-DHAP. Po chemioterapii CHOP uzyskano CR tylko u 4, PR $> 50\%$ u 37 chorych. Po DHAP obserwowano wyraźny wzrost odsetka odpowiedzi CR u 23, PR u 14 chorych. Autologiczne

przeszczepienie komórek krwiotwórczych wykonano u 30 chorych (kondycjonowanie TAM-TBI z Ara-c i mel-falanem u 28, u pozostałych chorych BEAM). Podczas obserwacji (mediana 25 miesięcy) 28 pacjentów jest w CR1, zanotowano 1 nawrót i 1 zgon [40].

Jeszcze inną formę intensyfikacji leczenia przed ASCT zaproponowała Nordic Lymphoma Group. Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych wykonano bezpośrednio po chemioterapii indukcyjnej składającej się z 3 kursów intensyfikowanego CHOP. Badanie przeprowadzono u 41 chorych poniżej 60 roku życia. Mobilizację wykonano po 4. kursie CHOP u chorych, którzy uzyskali odpowiedź. Odpowiedź na chemioterapię indukcyjną stwierdzono u 31 pacjentów (CR u 11, PR u 20). Po chemioterapii kondycjonującej BEAM u 27 chorych wykonano ASCT. Dwudziestu czterech chorych utrzymało lub osiągnęło całkowitą remisję. Czteroletnie OS i FFS wyniosły odpowiednio 51% i 15%, a mediana czasu FFS wynosiła 2,5 roku [41].

W analizie retrospektywnej *GEL/TAMO Spanish Cooperative Group* danych 119 chorych (charakterystyka grupy: 50 chorych w CR1, 19 w CR2, 46 z chemiowrażliwym nawrotem, 4 pacjentów opornych, mediana wieku 53 lata) próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy intensywne leczenie przed ASCT wpływa na przeżycia. W leczeniu indukcyjnym 23 chorym podano hyperCVAD, a 89 pacjentom schematy z antracyklinami. Po kondycjonowaniu (BEAC, BEAM, CBV, BUCY) wykonano ASCT. U 108 (87%) chorych uzyskano CR, a u 8 (7%) PR, mediana obserwacji wynosiła 21 miesięcy. Nawrót stwierdzono u 41 pacjentów, a mediana czasu do nawrotu wynosiła 13 miesięcy (przedział 3–62 miesiące). Lepsze wyniki uzyskano w grupie hyperCVAD w porównaniu z CHOP-like. Czteroletni DFS wyniósł odpowiednio 68% i 33% ($p = 0,02$), a odsetek nawrotów 25% i 67% ($p = 0,02$). Najważniejszym czynnikiem wiążącym się z krótkim DFS był stan choroby w momencie ASCT ($p = 0,0003$), a większe ryzyko nawrotu wiązało się z zajęciem szpiku kostnego ($p = 0,004$). Ze względu na charakter retrospektywny badania nie można z całą pewnością uznać wyższości programu hyperCVAD nad programami mniej intensywnymi przed ASCT [42].

W badaniu z *City of Hope/Stanford* przedstawiono wyniki ASCT u 69 chorych. Większość pacjentów była wcześniej leczona — mediana liczby poprzednich chemioterapii wyniosła 2 (1–5). Dwudziestu siedmiu chorych (39%) było w CR1, pozostali osiągnęli remisję po kolejnym leczeniu. W kondycjonowaniu zastosowano cyklofosfamid z etopozydem i TBI lub BCNU. U blisko połowy chorych (Stanford) wykonano purging. U chorych w CR1 3-letnie i 5-letnie OS wynosiły 93% i 74%, a DFS odpowiednio 77% i 50%. Natomiast dla pozostałych chorych 3-letnie i 5-letnie OS — 64%

i 39%, a DFS odpowiednio 51% i 21%. Różnice przeżyć w tych dwóch grupach chorych były istotnie statystycznie. Podobnie liczba nawrotów — u chorych, u których wykonano przeszczep w CR1 wystąpiło 19% nawrotów, przy medianie czasu do nawrotu 32 miesiące, w grupie pozostałych pacjentów nawrót wystąpił u połowy z nich, a mediana czasu do nawrotu wyniosła 10,5 miesiąca. Czynnikiem predykcyjnym dla DFS ($p = 0,009$) i częstości nawrotów ($p = 0,03$) był tylko stan choroby w chwili ASCT. Nie uzyskano *plateau* krzywej DFS. Wyniki tej pracy wydają się wskazywać określoną grupę chorych, dla których ASCT może być szczególnie wskazany — są to chorzy w pierwszej remisji po chemioterapii indukcyjnej, ale nadal nie można uznać ASCT za terapię zapewniającą wyleczenie [43]. Podobne wnioski wynikają także z kolejnych publikacji.

Dreger i wsp. po analizie danych 46 chorych (u 34 ASCT po intensywnej chemioterapii indukcyjnej, u 12 później) wykazali, że prawdopodobieństwo 2-letniego EFS i OS dla wczesnego ASCT wynoszą 77% i 100%, w porównaniu z późnym — 30% ($p = 0,0007$) i 54% ($p = 0,0016$) (mediana obserwacji 24 miesiące) [44].

Conde i wsp. przedstawili wyniki ASCT u 56 chorych (15 w CR1, 9 w CR2, 28 z chemiowrażliwą, a 3 chemiopoorną chorobą). U 44 (80%) chorych uzyskano po przeszczepie CR, PR u 7 (13%), u 16 doszło do nawrotu choroby. Dziewięcioletni przewidywany OS wyniósł 58%, a DFS 26% (mediana czasu obserwacji 16 miesięcy). Najważniejszym czynnikiem wpływającym na DFS był stan choroby w chwili przeszczepu — remisja, zwłaszcza pierwsza, rokowała lepiej [45].

Vose i wsp. w czasie 24-miesięcznej (4–68 miesięcy) obserwacji 40 chorych po ASCT uzyskali 2-letnie OS i EFS u 36% chorych. W analizie jednoczynnikowej z niekorzystnym EFS związany był wariant blastyczny i więcej niż 3 wcześniejsze typy chemioterapii. W analizie wieloczynnikowej tylko liczba wcześniejszych chemioterapii wpływała na EFS. Chorzy, którzy otrzymali więcej niż 3 rodzaje leczenia przed przeszczepem, mieli zdecydowanie złe rokowanie. Dwuletni EFS wyniósł w tej grupie 0%, dla pozostałych 45%. Na podstawie wyników tej pracy wydaje się, że chorzy w pierwszej częściowej lub całkowitej remisji uzyskują największą korzyść z ASCT [46]. W retrospektywnej analizie z Centrum Onkologii w Warszawie (114 chorych, mediana wieku 64 lata, 74% w III/IV stopniu zaawansowania, większość z zajęciem przewodu pokarmowego) wykonanie ASCT korelowało z wydłużeniem OS ($p = 0,01$), a zaawansowanie choroby i brak CR po leczeniu indukcyjnym korelowało z krótszym przeżyciem całkowitym [18].

Analiza danych chorych z MCL zgłoszonych do rejestrów *European Blood and Bone Marrow Transplant* i *Autologous Blood and Marrow Transplant Registry* (EBMT i ABMTR) w latach 1988–1998 miała umoż-

liwić odpowiedzi na trzy pytania — czy transplantacje wydłużają przeżycie? Czy dzięki wysokodawkowanej chemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych choroba może być uleczalna? I ostatnie, najbardziej w chwili obecnej interesujące, czy można wyodrębnić grupę chorych, która może odnieść największą korzyść z ASCT? Analizą objęto dane 195 chorych. Średni wiek pacjentów wynosił w chwili postawienia rozpoznania 50 lat (zakres 22–69 lat), w chwili wykonania ASCT — 51 lat (24–70 lat), u 89% określono stopień zaawansowania na III/IV, pierwotne zajęcie szpiku kostnego stwierdzono u 63% chorych w chwili rozpoznania, przed ASCT u 28%, liczba wcześniej stosowanych metod leczenia > 1 u 62%, średni czas do wykonania ASCT od rozpoznania 13 miesięcy (zakres 2–88 miesięcy). Stopień zaawansowania choroby przed ASCT — 21% chorych w CR1, 16% > CR1, 38% w PR1, 12% chemiowrażliwy nawrót, 6% pierwotnie oporna choroba. Przeważało podanie komórek krwiotwórczych uzyskanych drogą aferez z krwi obwodowej u 79% pacjentów. W kondycjonowaniu zastosowano TBI u 43% chorych. W 100 dniu po ASCT CR stwierdzono u 67% chorych — 49% osób z tej grupy w CR w chwili ASCT, 29% PR. Całkowite przeżycie 2- i 5-letnie wynosiły 76% i 50%, mediana przeżycia 59 miesięcy, PFS 2- i 5-letnie odpowiednio 55% i 33%, mediana PFS 29 miesięcy. Przyczyny śmierci po ASCT w 71% były związane z nawrotem lub progresją choroby, a w 15% wiązały się z toksycznością leczenia. Spośród chorych 59% przeżyło 5 lat od rozpoznania. W analizie wieloczynnikowej OS, PFS i RR zależały od stanu choroby w chwili autotransplantacji — najlepiej rokowali pacjenci w CR1. Pacjenci w PR1 charakteryzowali się dłuższym PFS i mniejszym ryzykiem nawrotu w porównaniu z pozostałymi chorymi (oprócz chorych w CR1), ale nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite. Ryzyko zgonu pacjentów z chorobą chemiowrażliwą, ale nie w CR1, było 3-krotnie wyższe niż dla chorych w CR1 ($p < 0,001$). W podsumowaniu autorzy wskazują, że ASCT wykonany w pierwszej całkowitej remisji u chorych z MCL może wpływać na wydłużenie przeżycia [47].

Rola eliminacji choroby resztkowej przed autotransplantacją

Zastosowanie w leczeniu MCL metod immunomagnetycznego purgingu *ex vivo* jest najczęściej nieskuteczną metodą eliminacji choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) [48].

Grupa włoskich badaczy zwróciła uwagę, że monitorowanie choroby resztkowej u chorych w trakcie ASCT może odpowiedzieć na pytanie, dlaczego obserwuje się tak dużo nawrotów bądź nie osiąga całkowitej remisji

u chorych z MCL po autotransplantacji? Badani chorych najpierw zostali poddani leczeniu indukcyjnemu z zastosowaniem intensywnej, sekwencyjnej chemioterapii (APO, DHAP, HDVP-16, HDMTX), mobilizacji HDCTX i chemioterapii kondycjonującej. Obecność MRD badano metodą PCR w dniu rozpoczęcia leczenia, na materiale komórkowym uzyskanym podczas aferez oraz po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Z 9 chorych tylko 6 uzyskało CR, w tym tylko 1 remisję molekularną. U chorych, których komórki krwiotwórcze były wolne od komórek chłoniaka, mediana obserwacji bez nawrotu wyniosła 24 miesiące [49].

Magni i wsp. jako pierwsi przedstawili wyniki leczenia chorych z MCL z zastosowaniem rituksimabu jako purgingu *in vivo*. U 7 chorych z MCL po leczeniu indukcyjnym (z antracyklinami i u części chorych DHAP) podano sekwencyjną wysokodawkowaną chemioterapię (HDS) — cyklofosamid 7 g/m², HD Ara-c 48 g/m², melfalan 180 mg/m² i mitoksantron z melfalanem 60 i 180 mg/m² w skojarzeniu z rituksimabem (łącznie z CTX i Ara-c) oraz przed każdą aferzą i po podaniu komórek krwiotwórczych. Przy użyciu techniki PCR badano obecność bcl-1 po podaniu każdej części HDS oraz w materiale z aferez. Po każdym podaniu rituksimabu wzrastała liczebność grupy z chorobą resztkową niewykrywalną metodą PCR i była większa niż grupa kontrolna nieprzyjmująca rituksimabu. Po HD Ara-c w grupie bez rituksimabu nastąpił wzrost odpowiednio do 40%, z rituksimabem do 93%. Purging *in vivo* nie powiódł się tylko u 1 chorego. W trakcie 14-miesięcznej obserwacji 6 pacjentów, którzy otrzymali rituksimab, nadal było w remisji klinicznej i molekularnej [50]. Gianni i wsp. opublikowali wyniki leczenia sekwencyjną wysokodawkowaną chemioterapią 28 wcześniej nieleczonych chorych z MCL. Wszyscy pacjenci byli poniżej 65 roku życia, w III–IV stopniu klinicznego zaawansowania, u 20 wykryto zajęcie szpiku metodą PCR. Grupa ta została porównana ze zgodną pod względem charakterystyki klinicznej historyczną grupą kontrolną. Stwierdzono tylko 1 zgon spowodowany toksycznością leczenia. U pozostałych chorych stwierdzono CR po leczeniu, 24 pozostawało w remisji w trakcie dalszej 35-miesięcznej obserwacji. U 20 chorych po ASCT możliwe było monitorowanie metodą PCR choroby resztkowej w szpiku — tylko u 3 stwierdzono obecność choroby resztkowej. W trakcie 54-miesięcznej obserwacji OS i EFS wynosiły odpowiednio 89% i 79%. W grupie kontrolnej odpowiednio 42% i 18%. Różnice te były znamienne statystycznie (EFS — $p < 0,0001$, OS — $p = 0,027$). Wydaje się, że istotną rolę odegrał tu rituksimab, ponieważ przed rozpoczęciem leczenia u 57% chorych stwierdzano krążące komórki chłoniaka i żaden pacjent nie uzyskał molekularnej remisji po chemioterapii indukcyjnej ani po wysokich dawkach cyklofosfamidu [51].

Leczenie podtrzymujące po autotransplantacji

Zachęcające wyniki purgingu *in vivo* z rituksimabem oraz chęć wydłużenia przeżyć zarówno wolnych od choroby, jak i całkowitych zaowocowały próbami leczenia podtrzymującego po ASCT u chorych z MCL.

W kanadyjskiej pracy przedstawiono wyniki zastosowania rituksimabu po ASCT. Po chemioterapii indukcyjnej CHOP u 20 chorych wykonano kolekcję komórek krwiotwórczych, 5 dni wcześniej podając pojedynczą dawkę rituksimabu. Po ASCT podano jako leczenie podtrzymujące rituksimab w dwóch 4-tygodniowych cyklach 2 i 6 miesięcy po ASCT. Chorzy byli głównie w IV stopniu zaawansowania, z zajęciem szpiku (85%), mediana wieku 55 lat. Grupę tę porównano z historyczną grupą kontrolną (*matched pair analysis*). Odnotowano przeżycie 17 chorych po przeszczepieniu w CR, stwierdzono tylko 1 zgon spowodowany nawrotem. Mediana obserwacji wyniosła 30 miesięcy. W grupie kontrolnej było 40 chorych, u 33 stwierdzono nawrót, u 29 zakończony zgonem. Mediana obserwacji 80 miesięcy. W badanej grupie ASCT-R wykazano znamienne statystycznie wydłużenie PFS oraz tendencję w kierunku wydłużenia OS. Trzyletni PFS 89% vs. 29% ($p < 0,00001$), OS odpowiednio 88% vs. 65% ($p = 0,052$). Obserwowano także wzrastającą po przeszczepie liczbę remisji molekularnych. Chory, który miał nawrót po ASCT, nigdy nie osiągnął remisji molekularnej [52].

W niemieckim badaniu fazy II wykonanym w grupie chorych na chłoniaki grudekowe i z komórek płaszczka podawano rituksimab po ASCT. Po chemioterapii indukcyjnej CHOP lub VACOP-B podawano leczenie II rzutu VIP-E (etopozyd, cisplatyna i ifosfamid) lub DEXA-BEAM, następnie po kolekcji komórek macierzystych wykonano ASCT. Jako leczenie podtrzymujące chorzy otrzymywali po ASCT rituksimab (4 dawki co tydzień). Włączono 10 chorych z MCL i 20 z FL. Dziewięciu chorych jest w CR, liczba remisji molekularnych po 6 miesiącach od ASCT wzrosła z 53% do 100% [53].

Chemioterapia wysokodawkowana z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych w MCL — podsumowanie

Wyniki ASCT w leczeniu MCL są zachęcające. Wymagają jednak potwierdzenia w randomizowanych, prospektywnych badaniach klinicznych.

Obecnie wiadomo, że ASCT wydłuża czas do progresji, nie ma natomiast pewności, czy wydłuża także całkowite przeżycie chorych z MCL.

W kilku pracach stwierdzano, że istnieje tendencja do wydłużenia OS lub wyniki zbliżały się do granicy znamienności statystycznej na korzyść ASCT, zwłaszcza w leczeniu pierwszej linii, inne tego nie potwierdzały. Większość tych prac to analizy retrospektywne lub porównania z historycznymi grupami kontrolnymi, co nieco umniejsza ich wartość. Nie jest też jasne, jakie leczenie indukujące remisję powinno się stać standardem przed ASCT. Zachęcające wydają się intensywne programy chemioterapii indukcyjnej. Niestety, nie wiadomo również, czy korzyść dla chorych jest współmierna do ich toksyczności. Jak wcześniej wspomniano, nie budzi wątpliwości zastosowanie rituksimabu w leczeniu pierwszej linii, ponieważ niezależnie od rodzaju chemioterapii lek ten ma korzystny i znamienny wpływ na odsetek odpowiedzi. Także kwestia, kiedy wykonać ASCT, jest raczej jasna — o ile to możliwe, to jak najwcześniej, w ramach leczenia pierwszej linii, po osiągnięciu maksymalnej, najlepiej całkowitej remisji po leczeniu indukcyjnym.

Natomiast w wypadku typu chemioterapii kondycjonującej wyniki wielu badań wskazują, że chemioradioterapia jest korzystniejsza w kondycjonowaniu niż sama chemioterapia. Jedynym sposobem na rozstrzygnięcie tych wątpliwości jest włączenie jak największej liczby chorych do badań klinicznych. Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych w pierwszej remisji częściowej lub całkowitej powinno się stać w zasadzie standardem w leczeniu młodszych chorych z MCL.

Obecnie trwa rekrutacja do randomizowanego, prospektywnego badania fazy III *The European MCL Network*. Jest to badanie dla młodszych chorych, poniżej 65 roku życia, z zaawansowaną chorobą w II–IV stopniu według Ann Arbor, nieleczonych, w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do wykonania ASCT. Chorzy są randomizowani do dwóch ramion. Pierwsze, określone jako standardowe, polega na podaniu 6 kursów R-CHOP (ocena regresji po 4 kursach), natomiast ci, którzy uzyskają po 6 kursach CR/PR, jako chemioterapię mobilizacyjną otrzymują DEXA-BEAM (intensyfikacja leczenia), a w ramach kondycjonowania TBI 12 Gy i CTX. Ramie drugie, określone jako eksperymentalne, polega na naprzemiennym podaniu 3 kursów R-CHOP i 3 kursów R-DHAP, ostatni DHAP jest kursem mobilizacyjnym. Wybór takiego schematu opiera się na doniesieniach francuskich (DHAP podany po CHOP zwiększa OR), wysokiej aktywności hyperCVAD-u oraz innych badaniach, w których podkreślano rolę wysokich dawek Ara-c w leczeniu indukcyjnym. W ramach kondycjonowania chorzy otrzymują TBI 10 Gy oraz melfalan i Ara-c. Zaplanowano włączenie 360 pacjentów, czas trwania badania to 4 lata. Oprócz badań klinicznych będą także przeprowadzone badania molekularne — badanie zmian genetycznych, białek regulatorowych cyklu komórkowego, markerów proliferacji p16

— a także monitorowanie choroby resztkowej. Badanie to może przynieść odpowiedź na wiele ważnych pytań dotyczących leczenia oraz czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych na chłoniaka z komórek płaszczka.

Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych w chłoniaku z komórek płaszczka

W leczeniu MCL stosowano także procedury przeszczepienia allogenicznego z uwzględnieniem efektu przeszczep przeciwko chłoniakowi (GvL, *graft versus lymphoma*).

Khouri i wsp. podali wyniki leczenia 16 chorych z MCL — 11 było wcześniej leczonych, 5 otrzymało hyperCVAD. Jako kondycjonowanie zastosowano cyklofosfamid i TBI lub BEAM, a u 2 pacjentów niemieloablacyjną chemioterapię (cisplatynę, arabinosyd cytozyny i fludarabinę). Dwunastu chorych (85,7%) uzyskało CR, a 2 (14,3%) PR, 1 odrzucił przeszczep. U wszystkich chorych przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych wykrywano chorobę resztkową za pomocą PCR. Cztery miesiące po przeszczepieniu u 4 pacjentów stwierdzono molekularną remisję. Trzyletnie OS i FFS wyniosły 55%. Sześciu chorych zmarło z przyczyn związanych z leczeniem, u 1 doszło do progresji, ale później uzyskał remisję po rozwoju choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GVHD, *graft-versus-host-disease*). Wyniki były o tyle zachęcające, że wskazywały na GVHD jako sposób uzyskania molekularnej remisji [54]. Uzupełnienie wyników tej pracy autorzy przedstawili w 2001 roku — opisali grupę liczącą 32 chorych — wszyscy byli wcześniej leczeni — mediana wcześniej stosowanych kursów chemioterapii wynosiła 2,5 (zakres 1–6), mediana wieku 55 lat (zakres 37–63 lata), u 6 nawrót choroby wystąpił po ASCT, 88% chorych było w remisji kolejnej niż pierwsza, a w chwili przeszczepu u 24 (88%) choroba reagowała na chemioterapię. U 11 pacjentów zastosowano TBI, u 14 niemieloablacyjną chemioterapię z fludarabiną. Dwudziestu ośmiu chorych otrzymało komórki krwiotwórcze od dawców spokrewnionych, a 4 od niespokrewnionych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 18 miesięcy. Długości OS i DFS wynosiły odpowiednio 51% i 41%. Znamienne różnice statystyczne stwierdzono w zależności od stanu choroby w chwili przeszczepienia — OS dla CR/PR/PD wyniósł odpowiednio 100% vs. 63% vs. 0% ($p < 0,001$), a DFS 100% vs. 50% vs. 0% ($p < 0,001$). Nie opisano natomiast różnic w OS i DFS w zależności od typu kondycjonowania: niemieloablacyjne vs. chemioterapię wysokodawkowaną [55]. Przeszczepienie allogeniczne może być także stosowane jako leczenie ratunkowe u osób, u których po przeszczepieniu autologicznym doszło do nawrotu choroby. Brak cał-

kowitej remisji może być wskazaniem do zastosowania podania limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*) w celu wykorzystania terapeutycznego efektu GvL [56]. Kolejne doniesienie z MD Anderson dotyczyło leczenia 18 chorych z nawrotem MCL poddanych niemieloablacyjnemu kondycjonowaniu zawierającemu fludarabinę, cyklofosfamid i wysokie dawki rituksimabu (1000 mg/m^2) (13 chorych) lub arabinosyd cytozyny, fludarabinę i cisplatynę. W profilaktyce GVHD zastosowano metotreksat i takrolimus. Chorzy byli w wieku 46–64 lata, przeważali mężczyźni, liczba stosowanych wcześniej programów chemioterapii — 1–10 (mediana 3), u 5 wcześniej zastosowano ASCT. Po leczeniu ratunkowym (najczęściej HyperCVAD) uzyskano CR u 8, a PR u 8 chorych. Po allotransplantacji 17 pacjentów osiągnęło CR. U 3 osób wystąpił nawrót choroby — DLI otrzymało 2, z których jeden osiągnął CR, a drugi ma stabilną chorobę. U 9 wykrywano przed przeszczepieniem MRD, a po u 6 chorych. Zanotowano 3 zgony — tylko 1 związany z procedurą. Mediana czasu obserwacji wynosi 26 miesięcy (zakres 11–47). Prognozowane 3-letnie przeżycie i PFS wynoszą odpowiednio 85,5% i 82%. Wyniki są zachęcające, ale wymagają potwierdzenia dłuższym czasem obserwacji [57].

Robinson i wsp. przedstawili wyniki allotransplantacji chorych z MCL zgłoszonych do rejestru Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku (EBMT, *European Group for Blood and Marrow Transplantation*). Przeanalizowano dane 22 chorych (mediana wieku 52 lata, wszyscy byli wcześniej leczeni, 36% wcześniej otrzymało ASCT, 73% było wrażliwych na chemioterapię). Jako kondycjonowanie w większości przypadków zastosowano schematy z fludarabiną — 84%. Wyniki były niezadowolające — 2-letnie przeżycie wyniosło 12,8%, śmiertelność związana z procedurą (TRM, *treatment related mortality*) — 13% w 100. dniu, 46% w 1. roku, a 82% w 2. roku. Już w 1. roku stwierdzono nawrót u 48% pacjentów, w 2. roku u 100% [58].

Na podstawie przytoczonych powyżej prac bardzo trudno ustalić miejsce allotransplantacji w leczeniu MCL. Dane z EBMT są wyjątkowo pesymistyczne — 82% TRM w ciągu 2 lat jest zbyt wysoka, aby polecać takie postępowanie poza wyjątkowymi przypadkami. Z drugiej strony, prace, zwłaszcza z zastosowaniem niemieloablacyjnego kondycjonowania z wykorzystaniem efektu reakcji GvL i DLI są zachęcające. Dalsze badania są niewątpliwie konieczne.

Radioimmunoterapia w chłoniaku z komórek płaszczka

Nową opcją leczniczą jest zastosowanie radioimmunoterapii w leczeniu MCL. Wyniki dotychczas opublikowanych prac sugerują, że być może przeciwciała połączone

radionuklidami mają przewagę nad rituksimabem. Badane przeciwciała to tositumomab/jod-131, (Bexxar) i ibritumomab tiuksetan/itr-90 (Zevalin). Kamiński i wsp. przedstawili zastosowanie tositumomabu w dawce nie-mieloablacyjnej u 4 chorych z MCL — odpowiedzi były krótkotrwałe [59]. Podobnie złe wyniki uzyskano, stosując tiuksetan w monoterapii [60]. W swojej pracy Behr i wsp. przedstawili wyniki łącznego zastosowania tositumomabu i przeszczepienia autologicznego w terapii MCL. Do badania włączono 7 chorych z oporną na chemioterapię lub nawrotową postacią MCL (po ASCT). Zastosowano mieloablacyjną dawkę przeciwciała, a następnie wykonano reinfuzję komórek macierzystych. Sześciu chorych uzyskało CR, a 1 PR. Po 3 latach obserwacji 6 chorych nadal żyje, a 5 jest nadal w CR [61].

W nieco innej konfiguracji zaproponowano użycie tositumomabu w pracy Gopal i wsp. Szesnastu chorym z oporną lub nawrotową postacią MCL (mediana poprzednio zastosowanych programów chemioterapii wyniosła 3, a u 7 choroba była chemiooporna) podano tositumomab 20–25 Gy, z wysokimi dawkami CTX (60–100 mg/kg), etopozynu (30–60 mg/kg) i przetoczono wcześniej pobrane komórki macierzyste. Wartości CR i OR wyniosły odpowiednio 91% i 100%, 3-letni OS i PFS 93% i 61%, przy medianie czasu obserwacji 19 miesięcy (przedział 6–57 miesięcy) [62].

Wyniki są bardzo zachęcające. Obecnie głównie w Stanach Zjednoczonych są prowadzone badania nad zastosowaniem przeciwciał połączonych z radionuklidami w MCL zarówno w leczeniu pierwszej linii, jak i w leczeniu postaci nawrotowych.

Nowe leki

Obecnie trwają badania kliniczne dotyczące wielu nowych leków, które wydają się obiecujące w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczu.

Obiecującym lekiem jest bortezomib (PS-341, Velcade). Jest to inhibitor proteasomów — kompleksu enzymatycznego uczestniczącego w degradacji białek, także tych uczestniczących w regulacji cyklu komórkowego, przekazywaniu sygnałów i regulacji apoptozy. W opublikowanych wynikach badań II fazy odsetek odpowiedzi sięgał około 40% — były to jednak nieliczne grupy chorych [63–65]. Największą grupę chorych przedstawiono we wstępnej analizie wyników Pinnacle Study. Jest to badanie obecnie trwające w Stanach Zjednoczonych, obejmujące chorych z nawrotową lub oporną postacią MCL. Do badania włączono 115 pacjentów, natomiast analizie poddano 48 osób. Wartość OR wyniosła 40% (19 chorych z CR/PR/SD), mediana obserwacji 6,2 miesiąca [66].

Innym lekiem wprowadzanym do badań klinicznych jest flawopiridol — inhibitor cyklu komórkowego. Flawopiridol działa przez bezpośrednie hamowanie cykloza-

leżnych kinaz, poprzez łączenie z ATP i niedopuszczenie do jego fosforylacji. W badaniach na liniach komórkowych MCL flawopiridol wywołuje apoptozę, zmniejsza ekspresję cykliny D1 i hamuje aktywność kinaz cyklozależnych. W badaniu II fazy *National Cancer Institute of Canada* wzięło udział 30 chorych. Odsetek remisji częściowych wyniósł 11%, a stabilizację choroby uzyskano u 71% pacjentów. Nie uzyskano CR. Wynik tego badania sugeruje raczej konieczność kojarzenia leczenia flawopiridolem z innymi lekami [67].

Kolejnym badanym lekiem jest talidomid. Jest to immunomodulator charakteryzujący się szerokim zakresem działania na komórkę nowotworową — od bezpośredniego hamowania jej wzrostu, poprzez hamowanie cytokin, stymulację limfocytów T i NK, do zahamowania angiogenezy. Obiecujące są wyniki badania II fazy w skojarzeniu z rituksimabem w nawrotowych postaciach MCL. Trzynastu (81%) chorych uzyskało obiektywną odpowiedź, w tym 5 całkowitą. Mediana PFS wyniosła 20,4 miesiąca i była dłuższa od PFS po poprzednich chemioterapiach [68].

Inne leki to inhibitor m-TOR temsirolimus (CCI-779). Cyklina D1 jest regulowana przez szlak m-TOR. W pierwszym badaniu fazy II uzyskano 44% obiektywnych odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia, u 18 chorych włączonych do badania [69].

Podsumowanie

Chłoniak z komórek płaszczu jest jednym z najgorzej rokujących chłoniaków złośliwych. Charakteryzuje się opornością na chemioterapię, agresywnym i nawrotnym przebiegiem klinicznym. Leczenie nie zapewnia przeżycia dłuższego niż 3–5 lat.

Nadal nieznane są wszystkie czynniki, zarówno prognostyczne, jak i predykcyjne — konieczne są badania zarówno kliniczne, jak i molekularne. Leczenie do niedawna uważane za standardowe nie przynosi zadowalających wyników. Na podstawie dostępnych badań można uznać, że istotną rolę w indukcji remisji odgrywa rituksimab — zwiększa odsetek odpowiedzi niezależnie od typu chemioterapii, z jaką jest stosowany. Dla młodszych chorych leczeniem z wyboru powinna być wysokodawkowana chemioterapia z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych na początku leczenia, najlepiej w CR1. Chemioterapia indukcyjna powinna się charakteryzować wysokim odsetkiem remisji całkowitych i częściowych. Obecnie duże nadzieje wiąże się z wysokimi dawkami Ara-c w leczeniu indukcyjnym. Wyjaśnienia wymaga rola eliminacji choroby resztkowej i wpływ remisji molekularnej na OS oraz rola rituksimabu w leczeniu podtrzymującym. Potencjalnie bardzo skuteczne allotransplantacje wiążą się jak na razie ze zbyt dużą śmiertelnością związaną z procedurą, aby stały się opcją

standardową. Być może lepsze będą wyniki allotransplantacji z niemieloablacyjnym kondycjonowaniem, wykorzystujące efekt GvL. Rola radioimmunoterapii i ustalenie miejsca nowych leków wymagają badań klinicznych. Badań wymagają także opcje terapeutyczne dla starszych pacjentów, stanowiących większość chorych z rozpoznaniem MCL. Obiecujące są programy oparte na stosowaniu fludarabiny — pozbawione działań kardiotoksycznych, ale być może wiążące się z większą częstością powikłań infekcyjnych.

Najlepszą obecnie opcją terapeutyczną jest włączanie jak największej liczby chorych do prospektywnych, wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych. Uzyskanie wiarygodnych wyników badań klinicznych pozwoli na ustalenie standardów leczenia w określonych grupach chorych.

Piśmiennictwo

- Pittaluga S., Wlodarska I., Stul M.S. i wsp. Mantle cell lymphoma: a clinicopathological study of 55 cases. *Histopathology* 1995; 26: 17–24.
- Meusers P., Hense J., Brittinger G. Mantle cell lymphoma: diagnostic criteria, clinical aspects and therapeutic problems. *Leukemia* 1997; 11 (supl. 2): S60–S64.
- Oinonen R., Franssila K., Teerenhovi L. i wsp. Mantle cell lymphoma: clinical features, treatment and prognosis of 94 patients. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 329–336.
- Samaha H., Dumontet C., Ketterer R. i wsp. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* 1998; 12: 1281–1287.
- Norton A.J., Matthews J., Pappa V. i wsp. Mantle cell lymphoma: natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period. *Ann. Oncol.* 1995; 6: 249–56.
- Velders G.A., Kluin-Nelemans J.C., De Boer C.J. i wsp. Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1269–1274.
- Bosh F., Lopez-Guillermo A., Campo E. i wsp. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy and prognostic factors. *Cancer* 1998; 82: 567–575.
- Mioduszevska O. Patologia chłoniaków i ziarnicy złośliwej. *Pol. J. Pathol.* 1995; 46 supl. 1: 33–36.
- Oinonen R., Franssila K., Elonen E. Central nervous system involvement in patients with mantle cell lymphoma. *Ann. Hematol.* 1999; 78: 145–149.
- Weisenburger D.D., Vose J.M., Greiner T.C. i wsp. Mantle cell lymphoma. A clinicopathologic study of 68 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Am. J. Hematol.* 2000; 64: 190–196.
- Vandenberghe E., De Wolf-Peeters C., Vaughan Hudson G. i wsp. The clinical outcome of 65 cases of mantle cell lymphoma initial treated with non-intensive therapy by the British National Lymphoma Investigation Group. *Br. J. Haematol.* 1997; 99: 9842–99847.
- Argatoff L.H., Connors J.M., Klasa R.J. i wsp. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997; 89: 2067–2078.
- Teodorovic I., Pittaluga S., Kluin-Nelemans J.C. i wsp. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin lymphoma subtypes. European Organization for the Research Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2819–2826.
- Zucca E., Roggero E., Pinotti G. i wsp. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 1995; 6: 257–262.
- Hiddeman W., Unterhalt M., Herrmann R. i wsp. Mantle cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1922–1930.
- Majlis A., Pugh W.C., Rodriguez M.A. i wsp. Mantle cell lymphoma: correlation of clinical outcome and biologic features with three histologic variants. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1664–1671.
- Leitch H.A., Gascoyne R.D., Chhanabhai M. i wsp. Limited stage mantle-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1555–1561.
- Romejko-Jarosińska J., Domańska-Czyż K., Rymkiewicz G. i wsp. Improved overall survival of mantle cell lymphoma patients after high-dose chemotherapy and autotransplantation compared to non-transplant patients. A single centre report of 114 consecutive patients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 (supl. 1): abstrakt 888.
- Zinzani P.L., Magagnoli M., Moretti L. i wsp. Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 773–779.
- Foran J.M., Rohatiner A.Z., Coiffier B. i wsp. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenstroms macroglobulinemia and mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 546–553.
- Cohen B.J., Moscowitz C., Straus D. i wsp. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2001; 42: 1015–1022.
- Lillemark J., Porwit A., Juliusson G. Intermittent infusion of cladribine (CdA) in previously treated patients with low-grade non-Hodgkins lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 1997; 25: 313–318.
- Rummel M.J., Chow K.U., Jager E. i wsp. Intermittent 2-hour-infusion of cladribine as first-line therapy in first relapse of progressive advanced low-grade and mantle lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 1999; 35: 129–138.
- Foran J.M., Rohatiner A.Z., Cunningham D. i wsp. European phase II study of rituximab (chimeric CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and lymphocytic lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 317–324.
- Foran J.M., Cunningham D., Coiffier B. i wsp. Treatment of mantle cell lymphoma with Rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. *Ann. Oncol.* 2000; 11 (supl. 1): 117–121.
- Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. i wsp. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas — results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) *Blood* 2004; 104: 3064–3071.
- Lenz G., Dreyling M., Hoster E. i wsp. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1984–1992.
- Romaguera J., Cabanillas F., Dang N. i wsp. Mantle cell lymphoma (MCL) — Update on results after R-HyperCVAD without stem cell transplant. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 8 (abstrakt 24).
- Howard O.M., Gribben J.G., Neuberg D.S. i wsp. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1288–1294.
- Stewart D.A., Vose J.M., Weisenburger D.D. i wsp. The role of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 1995; 6: 263–266.
- Haas R., Brittinger G., Meusers P. i wsp. Myeloablative therapy with blood stem cell transplantation is effective in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 1996; 10: 1975–1979.
- Freedman A.S., Neuberg D., Gribben J.G. i wsp. High-dose chemotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 13–18.
- Ketterer N., Salles G., Espinouse D. i wsp. Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 701–704.
- Milpied N., Gaillard F., Moreau P. i wsp. High-dose therapy with stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: results and prognostic factors, a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 645–650.

35. Hiddeman W., Dreyllig M., Pfreundschuh I. i wsp. Myeloablative Radiochemotherapy followed by autologous blood stem cell transplantatio leads to a significant prolongation of the event-free survival in patients with mantel cell lymphoma (MCL) — results of a prospective randomized European intergroup study. *Blood* 2001; 98 (supl. 11): 861a.
36. Bernard M., Gressin R., Lefrere F. i wsp. Blastic variant of mantle cell lymphoma: a rare but highly agresive subtype. *Leukemia* 2001; 15: 1785–1791.
37. Khouri I.F., Romaguera J., Kantarjian H. i wsp. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed stem cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1998; 6: 3803–3809.
38. Khouri I.F., Saliba R.M., Okoroji G.J. i wsp. Long-term follow-up of autologous stem cel tranplantation In patients with diffuse mantle dell lymphoma In first disease remission. *Cancer* 2003; 98: 2630–2635.
39. Lefrere F., Delmer A., Suzan F. i wsp. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia* 2002; 16: 587–593.
40. Dellarue R., Haioun C., Brice P. i wsp. Chop and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma: A pilot study from GELA. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (supl.): 6529.
41. Andersen N.S., Pedersen L., Elonen E. i wsp. Primary treatment with autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: outcome related to remission pretransplant. *Eur. J. Haematol.* 2003; 71: 73–80.
42. Conde E., Marco F., Caballero D. i wsp. Autologous stem cell transplantation (ASCT) for mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 2002; 100: 2529a.
43. Molina A., Kraft D., Carter N. i wsp. Autologous stem cell transplantation (ASCT) for mantle cell lymphoma (MCL); a report of 69 patients from City of Hope (COH) and Stanford. *Blood* 2002; 100: 680a.
44. Dreger P., Martin S., Kuse R. i wsp. The impact of autologous stem cell transplantation on the prognostic of mantle cell lymphoma: a joint analysis of two prospective studies with 46 patients. *Hematol. J.* 2000; 1: 87–94.
45. Conde E., Bosh F., Arranz R. i wsp. High dose therapy and autologous stem cell transplantation with mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 1999; supl. 3: abstrakt 269.
46. Vose J.M., Bierman P.J., Weisenburger D.D. i wsp. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 640–645.
47. Vanderbeghe E., Elvira C., Loberiza F.R. i wsp. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br. J. Haematol.* 2003; 120: 793–800.
48. Tarella C., Corradini P., Astolfi M. i wsp. Negative immunomagnetic ex vivo purging combined with high-dose chemotherapy with peripheral blood progenitor cell autograft in follicular lymphoma patients: evidence for long-term clinical i molecular remissions. *Leukemia* 1999; 13: 1456–1462.
49. Corradini P., Astolfi M., Cherasco C. i wsp. Molecular monitoring of minimal residual disease in follicular and mantle cell non-Hodgkin's lymphomas treated with high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting. *Blood* 1997 15; 89: 724–731.
50. Magni M., Di Nicola M., Devizzi L. i wsp. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvest in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000; 96:930: 864–869.
51. Gianni A., Magni M., Martelli M. i wsp. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting. *Blood* 2003; 102: 749–755.
52. Mangel J., Leitch H.A., Connors J.M. i wsp. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: matched pair analysis. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 283–290.
53. Brugger W., Hirsch J., Repp R. i wsp. Treatment of follicular and mantle cell lymphoma with rituximab after High-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation: a multicenter phase II study. *Blood* 2002; 100: 2532a.
54. Khouri I.F., Lee M.S., Romaguera J. i wsp. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 1293–1299.
55. Khouri I.F., Younes A., Acholonu S. i wsp. Allogenic transplantation for poor risk mantle cell lymphoma (MCL): chemosensitivity predicts superior outcome. *Blood* 2001; 98 (supl. 1): abstrakt 1745.
56. Sohn S.K., Baek J.H., Kim D.H. i wsp. Successful allogeneic stem-cell transplantation with prophylactic stepwise G-CSF primed-DLIs for relapse after autologous transplantation in mantle cell lymphoma: a case report and literature revive on the evidence of GVL effects in MCL. *Am. J. Hematol.* 2000; 65: 75–80.
57. Khouri I.F., Lee M.S., Saliba R.M. i wsp. Nonablative allogenic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4407–4412.
58. Robinson S.P., Goldstone A.H., Mackinnon S. i wsp. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100: 4310–4316.
59. Kamiński M.S., Zelenetz A.D., Press O.W. i wsp. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkins lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 2001; 9: 3908–3911.
60. Witzig T.E., White C.A., Wiseman G.A. i wsp. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8: radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20 (+) B-cell non-Hodgkins Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3793–3803.
61. Behr T.M., Griesinger F., Riggert J. i wsp. High-dose myeloablative radioimmunotherapy of mantle cell non-Hodgkin lymphoma with the iodine-131-labeled chimeric anti-CD20 antibody C2B8 and autologous stem cell support. Results of a pilot study. *Cancer* 2002; 94 (supl. 4): 1363–1372.
62. Gopal A.K., Rajendran J.G., Petersdorf S.H. i wsp. High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma. *Blood* 2002; 99: 3158–3162.
63. O'Connor O.A., Wright J., Moscovitz C. i wsp. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 676–684.
64. Goy A., Younes A., McLaughlin P. i wsp. Update on a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent or aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Proc ASCO* 2004; 23: 6581.
65. Assouline S., Belch A., Sehn L. i wsp. A phase II study of bortezomib in patients with mantle cell lymphoma *Blood* 2003; 102: 3358.
66. Goy A., Bernstein S., Kahl B. i wsp. Treatment with the proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma; preliminary results of the Pinnacle Study. *Haematologica* 2005; 90 (supl. 2): 0268.
67. Koroukis T.C., Belch A., Crump M. i wsp. Flavopiridol in untreated or relapsed mantle cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1740–1745.
68. Kaufmann H., Raderer M., Woehrer S. i wsp. Anti-tumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma *Blood* 104: 2269–2277.
69. Witzig T.E., Geyer S.M., Salim M. i wsp. A phase II of trial of Rapamycin analog CCI-779 in previously treated mantle cell non-Hodgkin's lymphoma: Interim analysis of 18 patients. *Blood* 2003; 102: abstrakt 2374.